

## 加水分解コムギアレルギーの重症化に寄与する因子

研究代表者 福富 友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室  
研究協力者 南 崇史 国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
齋藤 明美 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室

### 研究要旨

加水分解コムギが含有されていた「(旧)茶のしずく石鹼」(悠香)の使用により発症したコムギアレルギーの臨床像は、その重症度に関して必ずしも均質的ではない。すなわち、小麦摂取後運動したときのみ眼瞼浮腫のみが誘発される軽症例から、ごく少量の小麦摂取で運動の関与なくアナフィラキシーを来す重症例まで、その重症度は様々である。当該疾患の重症化に関わる因子に関しては不明な点が多い。

本研究では、相模原病院を受診した85例の当該疾患患者を対象として、当該疾患の重篤な臨床症状に関わる因子を明らかにした。若年であることと、小麦、グルテン、グルパール19S特異的IgE抗体価高値が、加水分解コムギアレルギーの初診時の重篤な臨床症状と関係していることが明らかになった。アレルギー疾患の合併、石鹼使用期間と臨床症状の重症度との関連は認められなかった。

### A. 研究目的

加水分解コムギが含有されていた「(旧)茶のしずく石鹼」(悠香)の使用により発症したコムギアレルギー(以下、加水分解コムギアレルギー)の臨床像は、その重症度に関して必ずしも均質的ではない。すなわち、小麦摂取後運動したときのみ眼瞼浮腫のみが誘発される軽症例から、ごく少量の小麦摂取で運動の関与なくアナフィラキシーを来す重症例まで、その重症度は様々である。当該疾患の重症化に関わる因子に関しては不明な点が多い。当該疾患の重篤な臨床症状に関わる因子を明らかにすることを本研究の目的とする。

石鹼使用時の症状、合併症の有無、アレルギー検査の結果、小麦摂取時の誘発症状、これまでの症状回数、運動誘発と症状の関係などを調査した。

小麦摂取により出現したこれまで最も重篤であった症状の重症度に基づき、患者を1)眼・鼻粘膜症状限局群、2)全身性症状群(全身性症状を有しているがアナフィラキシーには至っていないもの)、3)アナフィラキシー群(皮膚、消化器、呼吸器、血圧低下のうち2つ以上の症状を有するもの)の3群の重症度に分け、重症度とその他の背景因子との関係を検討した。

### B. 研究方法

当院の外来で2012年8月までに確定診断をした、加水分解コムギアレルギー症例85例を対象とした。カルテレビューにより、初診時における患者の年齢、性別、石鹼使用期間、

#### (倫理面への配慮)

本研究は、国立病院機構相模原病院の倫理委員会の承認を得て行われた。

### C. 結果

解析に先立ち、小麦アレルギーによる誘発症状の因子分析を行った。表1に示すように、5つの因子が見出された。因子1が全身性アナフィラキシーを示す因子と解釈され、因子2が目や鼻に限局した局所症状、因子3が全身性皮膚症状を示す因子と解釈された。したがって、対象症例の重症度を、1) 眼・鼻粘膜症状限局群、2) 全身性症状群（全身性症状を有しているがアナフィラキシーには至っていないもの）、3) アナフィラキシー群（皮膚、消化器、呼吸器、血圧低下のうち2つ以上の症状を有するもの）の3群に分けることが妥当であると判断された。

3群における背景因子の比較を表2に示す。アナフィラキシー群で有意に年齢が低い傾向にあった。有意水準としてはMarginalであるが総IgE値、小麦、グルテン、グルパール19S特異的IgE抗体価が高いほうが重症である傾向を認めた。これらのIgE抗体価と重症度の関係は、IgE抗体価の重要な交絡因子である「使用中止から初診までの期間」の影響を調整すると、統計学的に有意な関係となった(図1)。その他の因子で重症度に影響を与える明らかな因子は認められなかった。

表1. 誘発症状の因子分析（主因子法バリマックスローテーション）

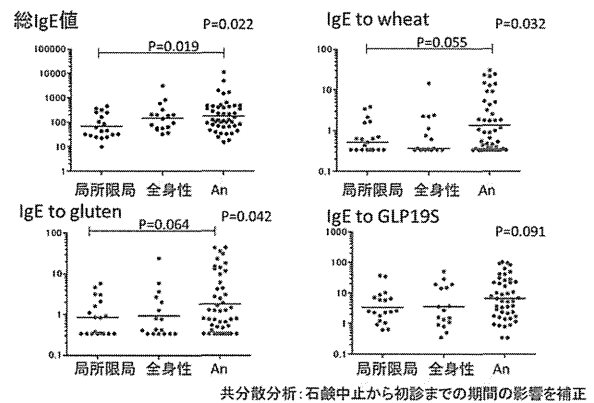
	回転後の因子行列 <sup>a</sup>				
	1	2	3	4	5
眼まぶた		.649			
鼻		.726			
顔全体			.402		.388
全身性皮膚症状	.351		.677		
呼吸器	.520				.348
消化器	.806				
血圧低下	.594				
頭痛				.753	
動悸					.389
喉のかゆみ					
だるさ					

因子抽出法: 主因子法  
 回転法: Kaiserの正規化を伴うバリマックス法  
 a. 7回の反復で回転が収束しました。

表2 初診時における小麦アレルギー症状の重症度と背景因子の関係

	眼・鼻粘膜症状限局群	全身性症状群	アナフィラキシー群	P value
N	21	18	46	
初診時年齢 (yrs, mean)	43	47	39	0.05
性別(女性、%)	100%	100%	100%	n.s.
喫煙習慣あり(%)	19%	17%	7%	n.s.
石鹸使用状況				
使用期間(month, median)	30	30	30	n.s.
使用開始から発症までの期間(month, median)	20	23	20	n.s.
使用中から初診までの期間(month, median)	9	11	10	n.s.
使用時の接触部湿疹症状あり(%)	57	78	70	n.s.
合併症(%)				
AR	62	61	43	n.s.
AD	5	11	15	n.s.
BA	5	17	7	n.s.
何らかの精神疾患	0	17	2	0.02
初診までの小麦アレルギー発作回数が5回以上(%)	62	72	59	n.s.
運動誘発のエピソードあり(%)	90	89	98	n.s.
安静時誘発のエピソードあり(%)	43	67	67	n.s.
Skin prick test陽性値				
小麦 (mm, mean)	1.5	1.7	2.1	n.s.
パン (mm, mean)	1.4	1.8	2.2	n.s.
グルパール19S 0.01(mm, mean)	3.3	3.2	3.5	n.s.
血清総IgE値 (IU/ml, median)	46.3	142	128	0.03
特異的IgE抗体価(U/ml, median)				
コムギ	0.52	0.37	0.91	0.11
グルテン	0.84	0.43	1.24	0.16
ω-5 gliadin	<0.34	<0.34	<0.34	0.05
グルパール19S	2.53	2.70	5.96	0.17

図1. 誘発症状の重症度と抗体価



### D. 考察

石鹸使用期間や合併症は重症化と関係せず、IgE抗体価が最も重要な重症化因子であった。患者のfollow up時もIgE抗体価の評価が重要である可能性を示唆している。

### E. 結論

若年であることと、小麦、グルテン、グルパール19S特異的IgE抗体価高値が、加水分解コムギアレルギーの初診時の重篤な臨床症状と関係していることが明らかになった。

### F. 研究発表

#### (1) 論文発表

- 1) Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Sekiya K, Watai K, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburui T, Tsurikisawa N,

- Minoguchi K, Nakajima H, Akiyama K. Oral Mite Anaphylaxis Caused by Mite-Contaminated Okonomiyaki/Pancake-Mix in Japan: 8 Case Reports and a Review of 28 Reported Cases. *Allergol Int.* in press
- 2) Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A, Fukutomi Y, Teshima R. Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Dec;132(6):1436-1438.e4.
- 3) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Hayashi H, Ito J, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Akiyama K. Age-Specific Characteristics of Inpatients with Severe Asthma Exacerbation. *Allergol Int.* 2013 Jun 25.
- 4) Nakazawa T, Khan AF, Yasueda H, Saito A, Fukutomi Y, Takai T, Zaman K, Yunus M, Takeuchi H, Iwata T, Akiyama K. Immunization of rabbits with nematode *Ascaris lumbricoides* antigens induces antibodies cross-reactive to house dust mite *Dermatophagoides farinae* antigens. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2013;77(1):145-50.
- 5) Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Itagaki Y, Fukutomi Y, Teshima R. Evaluation of Allergenicity of Acid-Hydrolyzed Wheat Protein Using an in vitro Elicitation Test. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(3):259-64.
- 6) 福富友馬 国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター (旧) 茶のしずく石鹸による小麦アレルギー問題からの教訓. *職業・環境アレルギー誌*: 20 (2), p1-11, 2013
- 7) 福富友馬 谷口正実 難治性喘息の概念・定義・疫学. *呼吸器内科* 23 (2), p123-129, 2013
- 8) 秋山 一男 福富友馬 ハウスダストの構成アレルギー. *アレルギー・免疫* 20 (3), p86-93, 2013
- 9) 福富友馬 谷口正実 秋山一男. 喘息発症・難治化リスクとしての肥満 *IgE practice* 7(1), p21-24 2013
- (2) 学会発表
- 1) 福富友馬. 茶のしずく石けんによる小麦アレルギーの総括. 第 13 回 食物アレルギー研究会. 東京 2013.1.27
- 2) 福富友馬. 環境中の吸入性昆虫アレルギー. 第 4 回 横浜環境アレルギー研究会 横浜 2013.3.6
- 3) 福富友馬 谷口正実 柴田夕夏 粒来崇博 齋藤明美 安枝 浩 長谷川真紀 秋山一男. 成人喘息における感作抗原と喘息重症度の関係. 5 3 回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2013.4.21
- 4) 福富友馬. アレルゲンの特徴と診断法. 第 25 回アレルギー学会 春季臨床大会. 横浜 2013.5.11
- 5) 福富友馬. 内科アレルギー科医師がみるアナフィラキシーの実態と対策. 第 25 回アレルギー学会 春季臨床大会 横浜 2013.5.11
- 6) 柴田夕夏 福富友馬 三井千尋 谷口正実 秋山一男. 日本における薬剤アレルギーおよびアナフィラキシーの有病率およびリスクファクター. 第 25 回アレルギー学会春季臨床大会. 横浜. 2013.5.11
- 7) 福富友馬. 吸入性アレルギー: 最近の話題. 第 44 回 日本・職業環境アレルギー学会 総会. 相模原 2013/7/6
- 8) 福富友馬. 加水分解コムギアレルギー: 最新の知見. 第 50 回日本小児アレルギー学会. 横浜 2013/10/19
- 9) 福富友馬. 室内環境のカビ・ダニ・花粉・その他の生物由来アレルギーとその対応. 第 57 回生活と環境全国大会 公開講座. 高松. 2013/11/1
- 10) 福富友馬. 成人の吸入性アレルギー・食物アレルギーにおけるアレルギーコンポーネント解析. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京 2013.11.29
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし
- H. 健康危険情報  
なし

## 口腔アレルギー症候群に関する血清学的検討

研究分担者	藤枝 重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究協力者	大澤 陽子	公立丹南病院 耳鼻咽喉科 科長
	高橋 昇	福井総合病院 耳鼻咽喉科 医長
	杉本 千鶴	社会保険福井病院 耳鼻咽喉科 医長
	河野 陽子	この内科耳鼻咽喉科 副院長
	森 繁人	森クリニック 院長

### 研究要旨

平成 24 年度口腔アレルギー症候群 (OAS) に関する大規模アンケート調査を実施した。平成 25 年度は、OAS 症状の有無を記述式アンケートにて確認し、同意を得られた患者から採血し、抗原特異的 IgE/IgA/IgG およびイムノコンポーネントの検討をした。その結果、シラカバ・ハンノキ・ヒノキ花粉に対する抗原特異的 IgE の陽性率が OAS 群で有意に高かった。ラテックスに対する抗原特異的 IgE は両群とも低かった。抗原特異的 IgA は両群間で差が認められなかった。一方、鎮痛剤に対する抗原特異的 IgG は OAS 群で高率に陽性となった。イムノコンポーネント解析では、PR-10 蛋白群の 10 種類の抗原構成成分のうち 9 種類において OAS 群で有意に高率に陽性であった。結論として、本調査における OAS は花粉蛋白が多く、ラテックス関連はまれであった。一方で OAS と鎮痛剤との何らかの関連が示唆された。また、海外の報告と同様に、日本人の OAS の原因の 1 つとして、PR-10 蛋白の交差反応が存在することが確認された。

### A. 研究目的

口腔アレルギー症候群 (OAS) は食品 (野菜・果物など) が口腔粘膜に直接接触してアレルギー反応を惹起する病態であるとされている。原因食物摂取後、数分以内に口腔を中心とした掻痒感・しびれ・粘膜浮腫などが出現する。喘鳴・嘔吐・皮疹などの全身症状が起こる場合もあるが、非常にまれである。狭義では、原因抗原の花粉蛋白 (pollen-food allergy syndrome: PFAS) やラテックス (Latex fruit syndrome: LFS) との交差反応症状とされている。昨年度、OAS の花粉症との関連の大規模アンケート調査を実施し、喘息、食物アレルギー、薬剤アレルギーやラテックスアレルギーとの関連、および花粉症との関連を報告した。そこで今回、OAS 症状を持つ患者の血清学的検討を実施することにした。

### B. 研究方法

福井大学および関連病院を受診した 10 歳以上の患者 (受診疾患は問わない) を対象に、記述式アンケート調査を実施した。アンケートにて OAS 症状を確認し、同意を得られた患者 (コントロール群 50 名、OAS 群 49 名) に対して血清学的調査 (IgE 33 種・IgA 99 種・IgG 99 種) を実施した。抗原特異的 IgE 測定は MAST33 にて、抗原特異的 IgA/IgG 測定は IgA/IgG96 Standard Food Panel; Ambrosia 社および IgA/IgG Pain Killer Panel; Ambrosia 社を用いた。また、同様に同意を得られた患者 (コントロール群 151 名、OAS 群 249 名) に対して採血を行い、血清中のイムノコンポーネント (PR-10: 10 種、LTP: 9 種) に対する ImmunoCAP 法; Phadia 社にて測定した。いずれも class II 以上を陽性として判定した。

### (倫理面への配慮)

アンケートは無記名方式で行い、アンケートを拒否しても診療に影響が無いことを説明した上に実施した。また、同意を得て採血した血清は、番号識別にて取り扱うことにより、個人が特定できない形式にて解析した。福井大学医学部倫理委員会の承認を得て本研究を行った。

### C. 結果

シラカバ花粉(control; 4%, OAS; 30%:  $p < 0.05$ )・ハンノキ花粉(0%, 12%:  $p < 0.01$ )・ヒノキ花粉(10%, 49%:  $p < 0.05$ )花粉に対する抗原特異的IgEの陽性率がOAS群で有意に高かった。一方、スギ花粉に対する抗原特異的IgEの陽性率は両群間で差がなかった(34%, 59%:  $p = 0.4078$ )。ラテックスに対する抗原特異的IgEの陽性率は両群とも低かった(2%, 6%:  $p = 0.6777$ )。

96種の食物抗原特異的IgAの陽性率はいずれも低率であり、両群間で差が認められなかった。一方、大部分の食物抗原特異的IgG陽性率は両群間で差が認められなかったが、以下の食物で有意差が認められた。 $p < 0.0001$ ; カレー粉(8%, 45%), カキ(24%, 84%), サトウキビ(0%, 27%), キュウリ(0%, 20%),  $p < 0.01$ ; バナナ(2%, 8%), パイナップル(0%, 18%), ブロccoli(0%, 14%), モヤシ(0%, 14%), オート麦(0%, 4%), グルテン(6%, 14%), ショウガ(2%, 20%), トウガラシ(2%, 22%), バニラ(12%, 37%), ビール酵母(6%, 27%),  $p < 0.05$ ; スイカ(0%, 12%), キャベツ(0%, 12%), トマト(0%, 12%), ニラ(2%, 14%), タケノコ(6%, 22%), マッシュルーム(2%, 14%), 全麦(4%, 14%), アワビ(8%, 27%), ビール酵母(14%, 51%)。

鎮痛剤に対する抗原特異的IgAは、イブプロフェンのみOAS群で有意に高率であった(4%, 29%:  $p < 0.001$ )。一方、鎮痛剤に対する抗原特異的IgGはOAS群で3種類すべて高率に陽性となった; アセトアミノフェン(4%, 33%:  $p < 0.001$ ), サリチル酸(6%, 35%:  $p < 0.001$ ), イブ

プロフェン(18%, 92%:  $p < 0.0001$ )。これは、3種いずれかが陽性(class II以上)は、49名中47名(92%)であり、偽陽性(class D)も含めるとOAS群49名全員が3種いずれかの鎮痛剤特異的IgGが陽性であった。

PR-10蛋白群の10種類の抗原構成成分のうち9種類においてOAS群で有意に高率に陽性であった; Bet v1/シラカバ花粉(9%, 29%:  $p < 0.0001$ ), Aln g1/ハンノキ花粉(7%, 27%:  $p < 0.0001$ ), Cor a1.0101/ハシバミ花粉(7%, 27%:  $p < 0.0001$ ), Ara h8/ピーナッツ(2%, 17%:  $p < 0.0001$ ), Cor a1.0401/ヘーゼルナッツ(5%, 25%:  $p < 0.0001$ ), Gly m4/大豆(2%, 11%:  $p < 0.0001$ ), Mal d1/リンゴ(6%, 25%:  $p < 0.0001$ ), Pur p1/モモ(5%, 21%:  $p < 0.0001$ ), Api d8/セロリ(0%, 3%:  $p = 0.0270$ ), Act g1/キウイ(1%, 4%:  $p = 0.0974$ )。また、両群に共通して、花粉抗原が単独で陽性となる症例はあるが、食物抗原が単独で陽性となる症例は存在しなかった。一方、OAS群の食物抗原陽性者において、実際に症状が発現しているかを検討したところ、Pur p1/モモ(抗原陽性者53名, 有症者37名; 70%), Mal d1/リンゴ(62名, 27名; 44%), Act g1/キウイ(9名, 5名; 56%), Api d8/セロリ(8名, 2名; 25%), Gly m4/大豆(28名, 3名; 11%), ピーナッツ(41名, 2名; 5%), Cor a1.0401/ヘーゼルナッツ(62名, 2名; 3%)というように、食物抗原が陽性でも実際にOAS症状が出ている率は食物間で大きな差があった。

LTP蛋白群9種すべて陽性率は極めて低く、両群間での差も認められなかった; Art v3/ヨモギ花粉(control; 0%, OAS; 0.7%:  $p = 0.3775$ ), Ole e7/オリーブ花粉(0%, 0%), Par j2/ヒカゲミズ花粉(0%, 0%), Pla a3/プラタナス花粉(0%, 0%), Ara h9/ピーナッツ(0%, 0%), Cor a8/ヘーゼルナッツ(0%, 0%), Jug r3/クルミ(0%, 0%), Pur p3/モモ(0.4%, 0.7%), Tri a14/小麦(0%, 0.7%)。

## D. 考察

抗原特異的 IgE の検討結果より、福井県の OAS 患者は花粉抗原陽性者が多く、ラテックス抗原陽性者はほとんど認められなかった。すなわち、花粉を感作抗原とした PFAS が多く、ラテックスを感作抗原とする LFS が少ないことが示された。このことは、イムノコンポーネント解析の結果からも裏付けられる。PR-10 蛋白群である Bet v1/シラカバ花粉・Aln g1/ハンノキ花粉が感作抗原と考える Mal d1/リンゴ・Pur p1/モモ・Api d8/セロリ・Act g1/キウイなどの OAS 患者が示された。従来の報告のあるように、シラカバ・ハンノキ花粉が日本人の OAS の主要素であるという報告と一致している。

今回の IgE 解析において、ヒノキ花粉と OAS の関連が示唆された。一方で、スギ花粉と OAS との関連が低いことが示唆された。一般的に、スギ花粉のイムノコンポーネントである Cry j1 や Cry j2 とヒノキ花粉のイムノコンポーネントの Cao-1 は交差反応があるとされている。海外では、ヒノキ花粉とモモとの交差反応の報告がある。しかし、国内において花粉症患者の大半を占めるスギ花粉症患者に OAS 症状を訴える人は非常にまれである。ヒノキ花粉/Cao 1 とスギ花粉/Cry j1/Cryj2 との違いを比較検討することは、OAS の成立機序や交差反応機序を解明するためには興味深いと考える。

IgA は粘膜免疫に強く関与する。しかし、今回の検討において、食物抗原特異的 IgA の陽性率は 96 種すべてで低率であり、control 群と OAS 群の間に有意差も全く認められなかった。このことは、OAS の感作成立が、花粉抗原を主とする class II アレルギーであることを裏付ける結果と考えるが、negative data であるため明確な裏付けにはなっていない。

IgG は感作後期において発現する。一説では、遅発性アレルギー反応に関与しているという報告もある。96 種の食物抗原の大部分は、両群間で有意差は認められなかったが、23 種において

有意に OAS 群で特異的 IgG が陽性となった。このことは、昨年度に報告した大規模アンケート調査における、食物アレルギー（全身症状）の既往のある人に OAS 患者が多いという結果に一致する。一概に、特異的 IgG を遅延型アレルギーと結びつけることは危険であるが、何らかの関連が示唆されたと考える。

鎮痛剤との関連も示唆された。鎮痛剤特異的 IgA はイブプロフェンのみ OAS 群で高率となったが、特異的 IgG は 3 種すべてで OAS 群に高率に陽性となり、偽陽性も含めると OAS 群の全員（100%）が 3 種のうちいずれかが陽性となった。以前より、食物アレルギー負荷試験における NASID 刺激やアスピリン喘息など、アレルギー関連症状と鎮痛剤との関連が認められている。このことから、鎮痛剤が（食物）アレルギーの感作・発症などを含めた何らかの adjuvant factor になっている可能性が示唆された。鎮痛剤の使用歴や常用歴と OAS 症状の発現との関係を調査することも興味深い。

イムノコンポーネント解析では、冒頭に述べたように、日本人において OAS 症状の発現に PR-10 蛋白群による PFAS の存在が確認された。一方で、同様の交叉蛋白抗原である LTP 蛋白群は control 群と OAS 群の両群ともに陽性率が低く有意差も認められなかった。PR-10 蛋白は、植物間で相同性が高い共通抗原であるが、抗原性が不安定で加熱や酵素処理に非常に弱く、容易に抗原性を失う。そのため、全身的・重篤なアレルギー症状が発現しにくいと考えられている。LTP 蛋白群も同様に相同性が高い共通抗原であるが、比較的安定しており加熱や酵素処理に抵抗的で、そのため全身症状を引き起こすとされている。今回の検討において、OAS 群で PR-10 蛋白群の陽性率は高率であったが、LTP は低率であった。ヨーロッパでは LTP 蛋白群である Art v 3/ヨモギ花粉・Ole e7/オリーブ花粉・Par j2/ヒカゲミズ花粉・Pla a3/プラタナス花粉が原因の花粉症患者が多いが、日本国内では比較的少ない。日本人の LTP による PFAS

が、PR-10 と比較して非常に少ないため、国内における OAS の重症化が比較的まれであることが示唆される。全国的な大規模調査により、国内の OAS 患者に占める、全身症状（または重篤な症状）の発現率を調査し、海外の報告と比較することも興味深い。

## E. 結論

国内（福井県）の OAS は PFAS が多く、LFS はまれであった。OAS と鎮痛剤との何らかの関連が示唆された。また、海外の報告と同様に、日本人の OAS の原因の 1 つとして、PR-10 蛋白の交差反応が存在することが確認された。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

1. Yamada T, Saito H, Fujieda S: Present state of Japanese cedar pollinosis: The national affliction. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):632-639.e5.
2. Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamiyo A, Gotoh M, Suzuki M, Takeno S, Terada T, Hanazawa T, Horiguchi S, Honda K, Matsune S, Yamada T, Yuta A, Nakayama T, Fujieda S: Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(1):1-5.
3. Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N: Genome-wide association study for levels of total serum IgE identifies HLA-C in a Japanese population. *PLoS One*. 2013;8(12):e80941.
4. Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, Tokunaga T, Imoto Y, Noguchi E, Kanemaru K, Imai M, Shibayama S, Hizawa N, Fujieda S, Yamagata K, Shibuya A: Expression and function of Allergin-1 on human primary mast cells. *PLoS One*. 2013;8(10):e76160.
5. Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S: Cystatin SN upregulation in patients

with seasonal allergic rhinitis. *PLoS One*. 2013;8(8):e67057.

6. Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M: Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy*. 2013;68(1):92-100.

### (2) 学会発表

1. 大澤陽子、森川太洋、伊藤有未、小嶋章弘、高橋 昇、杉本千鶴、森 繁人、藤枝重治：福井県における口腔アレルギー症候群の調査報告（第 2 報）．第 63 回日本アレルギー学会 2013.11.28. 東京
2. 二之宮貴裕、徳永貴広、大澤陽子、藤枝重治：福井県の全高校生を対象としたアレルギーに関する疫学調査について．第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会．2013.11. 28. 東京
3. 徳永貴広、二之宮貴裕、大澤陽子、藤枝重治：便通異常と乳酸菌常用摂取がアレルギー一疾患の発症・寛解に与える影響 - 福井県高校生における疫学的解析．第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会．2013.11. 28. 東京
4. 大澤 陽子、伊藤有未、杉本千鶴、森 繁人、藤枝重治：口腔アレルギー症候群の血清学的検討 第26回日本口腔・咽頭科学学会 2013.9.12. 名古屋
5. 徳永貴広、二之宮貴裕、意元義政、坂下雅文、大澤陽子、藤枝重治：福井県の高年生を対象としたアレルギー性鼻炎に関する疫学的解析．第 52 回日本鼻科学会．2013.9.
6. Ninomiya T, Tokunaga T, Osawa Y, Fujieda S : The factors of development and remission of allergic disease - an epidemiological analysis in Fukui. 16th Asian Research Symposium in Rhinology. 2013.8.
7. 大澤陽子、森川太洋、藤枝重治：当院における年代別花粉症症状調査 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013.5.12. 横浜
8. 大澤陽子、森川太洋、藤枝重治：小児と成

人の花粉症症状の違い, 第 31 回日本耳鼻  
咽喉科免疫アレルギー学会, 2013.2

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし



## 当科を受診した小麦アレルギー患者のまとめ

研究分担者	横関 博雄	東京医科歯科大学大学院	皮膚科学分野	教授
研究協力者	芝間 さやか	東京医科歯科大学大学院	皮膚科学分野	医員
	宇賀神 つかさ	東京医科歯科大学大学院	皮膚科学分野	助教

### 研究要旨

2009年から2012年に当科を受診した加水分解小麦アレルギー患者について、症状や検査結果の傾向を分析し、さらに経時的な評価を行った。主症状は眼瞼・顔面の腫脹であり、アナフィラキシーを呈する頻度は従来の小麦アレルギーに比べて低かった。小麦・グルテン特異的 IgE 抗体の陽性率は  $\omega$ 5 グリアジンに比し高い傾向にあった。石鹼の使用を中止した後、小麦特異的 IgE 抗体は、多数の症例で低下した。好塩基球活性化試験も同様の傾向が見られた。プリックテストで経過を追ったのは2例だが、1例は IgE 抗体が検出感度以下まで低下したにも関わらずプリックテストは陽性のままであった。経時的な評価では、検査結果が解離する症例も存在し、複数の検査結果を併せて判断する必要があると思われる。

### A. 研究目的

当科を受診した小麦アレルギー患者の傾向について解析する。

### B. 研究方法

2009年から2012年に当科を受診し、加水分解小麦アレルギーが疑われた患者 (Hydrolyzed wheat protein、以下 HWP 群) 30 人 (18-82 歳)、従来の小麦アレルギーが疑われた患者 (Wheat protein、以下 WP 群) 7 人 (31-71 歳) を対象とし、症状・検査結果 (RAST、プリックテスト、好塩基球活性化試験 (CD203c)) について一部経時的に評価した。

### C. 結果

HWP 群では 80% (24 人/30 人) に小麦摂取後の眼瞼・顔面の腫脹を認めた。アナフィラキシーを呈したのは、HWP 群が 36.7% (11 人/30 人) : WP 群では 85.7% (6 人/7 人) であった。そのうち、運動により誘発された FDEIA と診断され

たのは、HWP 群では 63.6% (7 人/11 人) : WP 群では 100% (6 人/6 人) であった。

RAST では、小麦特異的 IgE 抗体の陽性率は、HWP 群が 34.6% (9 人/26 人) : WP 群が 57.1% (4 人/7 人)、グルテンの陽性率は、HWP 群が 36.8% (7 人/19 人) : WP 群が 100% (1 人/1 人)、 $\omega$ 5 グリアジンの陽性率は、HWP 群が 4.8% (1 人/21 人) : WP 群が 100% (2 人/2 人) だった。プリックテストでは、加水分解小麦の陽性率は (HWP 群のみで施行)、60.7% (17 人/28 人) だった。小麦 (トリエ) の陽性率は HWP 群が 34.6% (9 人/26 人) : WP 群が 66.7% (4 人/6 人) だった。好塩基球活性化試験は、HWP 群のうち 4 例 (Responder 3 例、Non-responder 1 例) で検討し、Responder 全例でグルパール 19S による好塩基球の活性化を確認した。HWP 群の患者については、日本アレルギー学会の診断基準に従い、17 人が確定例、3 人が疑い例と診断した。

茶のしずく石鹼の使用と、重症例では小麦摂取を禁じ、検査結果を経時的に評価した。小麦

特異的 IgE 抗体は、83.3% (5 人/6 人) で 21 ヶ月以内に陰転化した。プリックテストで経過を追った症例は 2 例であるが、18 ヶ月以内で 1 例は陰転化した。1 例は陽性のままであった。好塩基球活性化試験は、66.7% (2 人/3 人) で、経時的に活性化の減弱を認めた。

#### D. 考察

HWP 群は、主症状は眼瞼・顔面の腫脹であり、アナフィラキシーを呈する頻度は WP 群に比し低い傾向にあった。また HWP 群では、小麦・グルテン特異的 IgE 抗体の陽性率が  $\omega$ 5 グリアジンに比し高い傾向にあり、これらは千貫らの報告と同様であった (Chinuki et al. *Allergology International*, 2012)。治療後、経時的な評価を行ったが、小麦特異的 IgE 抗体は、多数の症例で、陰転化・低下傾向を認め、これまでの報告と合致した (千貫ら. *MB Derma*, 2013; Hiragunet al. *Allergology International*, 2013)。好塩基球活性化試験も同様の傾向が見られた。プリックテストで経過を追ったのは 2 例であるが、1 例は IgE 抗体が検出感度以下まで低下したにも関わらずプリックテストは陽性のままであった。

#### E. 結論

経時的な評価では、検査結果が解離する症例も存在した。複数の検査結果を併せて判断する必要があると思われる。

#### F. 研究発表

##### (1) 論文発表

- 1) Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. *Acta Derm Venereol.* 10;93(1).2013.
- 2) Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H. Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. *J Dermatol.* 70(1):26-33.2013.

- 3) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. *J Dermatol.* 40(11) 886-890.2013.
- 4) Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, Kikusawa A, Nishigori C, Munetsugu T, Yokozeki H. Itotani Y, Niguma T, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Koga H, Hashimoto T. Three Cases of Linear IgA/IgG Bullous Dermatitis Showing IgA and IgG Reactivity With Multiple Antigens, Particularly Laminin-332. *JAMA Dermatol.* 2013 Nov 1;149(11):1308-13.
- 5) Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H. Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. *Clin Immunol.* 2013 Oct;149(1):1-10.
- 6) Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 Ligand Expression to Detect Antigen-specific T Cells in Patients with Drug Eruptions. *Acta Derm Venereol.* 2013 May 27
- 7) Saeki K, Satoh T, Yokozeki H.  $\alpha$ (1,3) Fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. *J Invest Dermatol.* 2013 Sep;133(9):2161-9.
- 8) Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. *Immunology.* 2013 Sep;140(1):78-86.
- 9) Okiyama N, Sugihara T, Oida T, Ohata J, Yokozeki H. Miyasaka N, Kohsaka H. T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model. *Arthritis Rheum.* 64(11): 3741-9.2012.
- 10) Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol* 21: 201-204.2012.
- 11) Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm-Venereol* 92: 367-371.2012.
- 12) Kishi Y, Higuchi T, Phoon S, Sakamaki Y, Kamiya K, Riemekasten G, Akiyoshi K, Weigert MG, Tsubata T. Apoptotic marginal zone deletion of anti-Sm/ribonucleoprotein B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 May 15;109(20):7811-6. doi: 10.1073/pnas.1204509109. Epub 2012 Apr 30.
- 13) Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M,

- Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol.* 2011 304-310.
- 14) Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H. FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol.* 2011 179:775-82. 2011.
  - 15) Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki H., Nakamura M, Satoh T. Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. *Am J Pathol* 179:302-14. 2011
  - 16) 横関博雄、アクセサリーオーガンとオーラルケアの化粧品学 エチケットのサイエンス 発汗の機序と発汗異常を伴う疾患、日本化粧品学会誌、36巻2号 Page108-113、2012.
  - 17) 横関博雄、接触皮膚炎診療ガイドラインダイジェスト、最新の疾患別治療マニュアル、19-20、2012
  - 18) 佐藤貴浩, 横関博雄, 片山一朗, 室田浩之, 新樹, 朴 紀央, 梶島健治, 中溝 聡, 高森建二, 塩原哲夫, 三橋善比古, 森田栄伸、日本皮膚科学会ガイドライン 慢性痒疹診療ガイドライン : Source : 日本皮膚科学会雑誌 122 : 1-16、2012.
  - 19) 横関博雄 : 【最新の膠原病診療-そのパラダイムシフト】 ステロイド外用薬の使い方と留意点、日本医師会雑誌 : 140、2331-2335、2012.
  - 20) 横関博雄 : 皮膚アレルギー疾患における核酸医薬療法、Jpn J Clin Immunol, 35(2), 107-111, 2012.
- (2) 学会発表
- 1) 横関博雄 : 「花粉症とアトピー性皮膚炎」公益財団法人日本アレルギー協会 アレルギー研修会 (賛助会員向け) ,2013年3月1日, 東京 (講演)
  - 2) 横関博雄 : 「スギ花粉皮膚炎アップデート」千代田区耳鼻科医会講演会, 2013年3月22日, 東京 (招待講演)
  - 3) 横関博雄 : 「発汗異常を伴う皮膚アレルギー疾患 : アップデート」つくば皮膚フォーラム,2013年4月25日, つくば市 (招待講演)
  - 4) 横関博雄 : 「アトピー性皮膚炎の病態と新規治験法」第6回 NAGASAKI DERMATOLOGY FORUM,2013年7月4日,長崎市 (招待講演)
  - 5) 横関博雄 : 「ガイドラインに沿った接触皮膚炎の診療・考え方」第40回東三河皮膚科フォーラム,2013年9月5日,豊橋市 (招待講演)
  - 6) 横関博雄 : 「スギ花粉症皮膚炎の病態と治療」第2回日本眼科アレルギー講習会, 2013年10月5日, 東京
  - 7) 横関博雄 : 「発汗異常と皮膚アレルギー : アップデート」第43回名古屋しゃちほこ皮膚科セミナー,2013年10月5日,名古屋市 (招待講演)
  - 8) IGAWA K., HORIE K., YUSA K., YOKOZEKI H., KATAYAMA I., TAKEDA. J.: Efficient keratinocytes differentiation from transgene-free human induced pluripotent stem cell line: Implication for therapeutic application. International Investigative Dermatology. 8th - 11th May 2013, Edinburgh, Scotland
  - 9) IGAWA K.:Efficient keratinocytes differentiation from transgene-free human induced pluripotent stem cell line: Implication for therapeutic application. 第8回 箱根カンファレンス 2013年8月24、25日 淡路島.(招待講演)
  - 10) Saeki K., Satoh T., Yokozeki H. : Basophils require interaction with CD49b(+)/c-kit(+) cells through L-selectin for induction of immunoglobulin E-mediated chronic allergic inflammation. 第42回日本免疫学会学術集会. 2013.12.11. 千葉.(一般演題)
  - 11) 高山 かつおる :職業性アレルギー性皮膚疾患の診療のこつ アレルギーの臨床(0285-6379)34巻1号 Page98-99(2014.01)
  - 12) 高山 かつおる :臨床と基礎のクロストークから生まれる接触皮膚炎の新世界 接触皮膚炎ガイドラインを知っていますか? 活用方法について J EDCA (1882-0123)7 巻 5 号 Page379(2013.11)
  - 13) 高山 かつおる, 横関 博雄, 戸倉 新樹, 松永 佳世子, 片山 一朗, 池澤 善郎, 矢上 晶子 : 職業アレルギーガイドライン 2013 刊行記念シンポジウム 職業性アレルギー皮膚疾患 日本職業・環境アレルギー学会雑誌(1349-5461)21 巻 1号 Page33(2013.06)
  - 14) 高山 かつおる : 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日本皮膚科学会第76回東京支部学術大会,2013年2月16-17日,東京
  - 15) 高山 かつおる : 接触皮膚炎診療ガイドラインを上

手に使おう． 第 112 回日本皮膚科学会総会,2013年6月14-15日,横浜市（教育講演）

- 16) 宇賀神つかさ：グローブアレルギー（I型、IV型）：キンバリークラーク株式会社.2013.9.6. 横浜市.（講演）
- 17) 西田圭吾、宇賀神つかさ、山崎哲、鈴木純子、三田征治、久保允人、横関博雄、平野俊夫：亜鉛結合蛋白は好塩基球のサイトカイン産生を調節する．メタロバイオサイエンス研究会 2013.9.26. 静岡.
- 18) 加藤恒平、西澤綾、佐藤貴浩、横関博雄：無汗性外胚葉形成不全症患者に対するアンケート調査－アトピー性皮膚炎の合併との関連について－. 第 21 回日本発汗学会総会. 2013.8.30, 31. 松本市.（一般演題）

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### H. 健康危険情報

なし

#### IV. 平成26年度

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの  
実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定 研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	森田栄伸	島根大学医学部皮膚科	教授
研究分担者	相原道子	横浜市立大学院大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学	教授
	片山一朗	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	教授
	岸川禮子	国立病院機構福岡病院アレルギー科	医長
	塩飽邦憲	島根大学	理事
	千貫祐子	島根大学医学部皮膚科	講師
	松永佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科学	教授
	秀 道広	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	教授
	福富友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室	室長
	藤枝重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
	横関博雄	東京医科歯科大学大学院生体応答学講座皮膚科学分野	教授
	松尾裕彰	広島大学大学院医歯薬保健学研究科病態解析治療学	教授
研究協力者	足立厚子	兵庫県立加古川医療センター皮膚科	部長
	堀川達弥	西神戸医療センター皮膚科	部長
	伊藤浩明	あいち小児保健医療センター	部長
	矢上晶子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科	准教授
	平郡真記子	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	助教
	北場 俊	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	特任研究員
	松井佐起	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	大学院生
	小野慧美	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	医員
	宇賀神つかさ	東京医科歯科大学大学院生体応答学講座皮膚科学分野	特任助教
	芝間さやか	東京医科歯科大学大学院生体応答学講座皮膚科学分野	大学院生
	大澤陽子	福井赤十字病院耳鼻咽喉科	副部長
	中村政志	藤田保健衛生大学医学部皮膚科	研究生
	杉山晃子	国立病院機構福岡病院皮膚科	医師
	高橋 仁	島根大学医学部皮膚科	助教

総括研究報告書

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定

研究代表者 森田 栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

本研究では、近年本邦にて多発した加水分解コムギアレルギーの実態調査を行うとともに予後調査、治療指針の策定を目的とした。併せて、重篤な食物アレルギーである食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA) と口腔アレルギー症候群 (OAS) の本邦における診断基準の作成、治療指針の策定を行うことを目的とした。

平成 26 年度は、日本アレルギー学会特別委員会との協力による加水分解コムギアレルギーの実態調査を完了した。平成 26 年 10 月現在、国内で 2111 名 (女性 2025 名、男性 86 名) の患者が確認された。加水分解コムギ含有石鹸の使用中止により患者のほとんどで血清加水分解コムギ特異的 IgE 抗体価が低下し、平成 26 年 10 月時点での予後調査では略値の中央値は 65.3 ヶ月であることが判明した。一方、重篤な症状を呈した症例および  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE の高値症例は略値しにくいことが明らかになった。アスピリンの服用が経皮感作を促進した可能性、加水分解コムギへの感作には多様性がある可能性も示唆された。

小麦による FDEIA と OAS の診断基準を作成した。それぞれの診断基準の感度は、80.0%、58.1%と算定された。小麦が原因となる FDEIA 症例の中には、 $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 検査が陰性で、顔面浮腫を示し、イネ科花粉症を合併する第 3 の小麦アレルギーの存在が示唆された。併せて、診断精度の向上を目指して抗原解析および検査法の開発のための基礎研究を実施した。その結果、モモアレルゲン peamaclein の同定、新規エビアレルゲン p75 protein、furoctose 1,6-bisphosphoate aldolase の同定、メタロチオネインを指標とした好塩基球の活性試験の有用性、OAS の原因抗原解析における免疫ブロット法の有用性、小児の OAS の罹患は 10%程度であることが明らかになった。

研究分担者

相原道子 横浜市立大学医学部皮膚科 教授	松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授
片山一朗 大阪大学医学部皮膚科 教授	秀 道広 広島大学医学部皮膚科 教授
岸川禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長	福富友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室長
塩飽邦憲 島根大学 理事	藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
千貫祐子 島根大学医学部皮膚科 講師	横関博雄 東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授
松尾裕彰 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病態解析治療学 教授	

研究協力者

足立厚子 兵庫県立加古川医療センター皮膚科 部長	平郡真記子 広島大学医学部皮膚科 大学院生
高橋 仁 島根大学医学部皮膚科 助教	伊藤浩明 あいち小児保健医療センター 部長
堀川達弥 西神戸医療センター皮膚科 部長	矢上晶子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科 准教授

## A. 研究目的

本研究は、本邦において多発した加水分解コムギアレルギーの実態調査を行うとともに予後調査、治療指針の策定を目的とした。併せて成人の重篤な食物アレルギーである食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA) および口腔アレルギー症候群 (OAS) の診断基準および治療指針を確立し、それを啓発することを目的とした。この目的のため平成26年度は以下の4課題についての検討を行った。

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査
2. FDEIA の実態調査と診断基準の作成
3. OAS の実態調査と診断基準の作成
4. 抗原解析および診断法の開発
5. FDEIA および OAS の診療の手引きの作成

## B. 研究方法

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査

この課題については日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」と密接に連携し活動した。加水分解コムギアレルギーの診断基準は平成 24 年度作成の基準 (平成 24 年度報告書に記載) を使用し、症例のオンライン登録を継続して行い、日本全国から症例を集積した。島根大学病院、国立病院機構相模原病院、広島大学病院、福岡病院、藤田保健衛生大学病院、横浜国立大学病院、大阪大学病院、東京医科歯科大学病院、国立病院機構福岡病院、兵庫県立加古川医療センター、西神戸医療センターで経過観察した加水分解コムギアレルギー患者の予後調査、予後に関する要因を調査した。通常の食事および日常生活を行い、3 ヶ月以上即時型アレルギー症状のない場合を略値として判定した。

2. FDEIA の実態調査と診断基準の作成

分担研究者および研究協力者の所属 11 施設を 2009~2011 年の間に受診した FDEIA 症例を集積し、その実態を把握するとともに、診断基準を作成し感度を調査した。

3. OAS の実態調査

分担研究者および研究協力者の所属 11 施設を 2009~2011 年の間に受診した OAS 症例を集積し、その実態を把握するとともに、診断基準を作成し感度を調査した。

4. 抗原解析および診断法の開発

患者血清を用いた免疫ブロット法、質量分析法による抗原解析を行った。好塩基球活性化に関する分子の探索を行った。小児の OAS のアレルギーコンポーネント特異的 IgE 検査の診断における有用性を検討した。

5. FDEIA および OAS の診療の手引きの作成

これまでの成果をもとに FDEIA および OAS の診療の手引きを作成し、パンフレットにして日本アレルギー学会会員および日本皮膚科学会会員に配布した。

## C. 結果

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査

(1) 日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」のオンライン登録を継続し、症例を集積した。平成 26 年 10 月 20 日時点で確実例は 2111 例、うち女性 2025 例 (96%)、男性 86 例 (4%) であった。年齢は 1 歳 (男児) から 93 歳 (女性)、平均 45.8 歳で、多くは 20 代から 60 代の女性であった。登録患者の都道府県別症例数は、福岡県 311 例、東京都 125 例、北海道 124 例、大阪府 123 例、広島県 110 例が上位であった。都道府県別の石鹼出荷個数と症例数はよく相関していた。加水分解コムギへの感作には多様性がある可能性も示唆された。

(2) 分担研究者および研究協力者の所属 11 施設を受診した加水分解コムギアレルギー患者 350 例の予後調査を行った。石鹼使用中止 12 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後、48 ヶ月後の略治割合はそれぞれ 3.1%、12.2%、21.4%、30.5% であった。略値の推定中央値は 65.3 ヶ月と予測された。臓器症状のあった症例やショック症例、 $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 検査陽性例は治癒しにくいことが判明した。

(3) アスピリンを負荷したマウスの皮膚を採取し、



バリア機能の観察を行ったところ、アスピリン負荷したマウスにおいて、皮膚の透過性が亢進していた。アスピリン内服によって経皮感作が促進される可能性が考えられた。

## 2. FDEIAの実態調査と診断基準の作成

(1) 分担研究者および研究協力者の所属施設を受診した通常型FDEIA症例192例(成人143例、小児49例)を解析した。その症状は、蕁麻疹(89%)、呼吸器症状(57%)、ショック(52%)などであった。192例の原因食物の内訳は、小麦61.9%、エビ・カニ11.9%、果物8.4%であった。小麦が原因となるFDEIAにおける特異的IgE検査の陽性率は、小麦23.7%、グルテン56.0%、 $\omega$ -5グリアジン72.0%であった。

(2) 小麦が原因となるFDEIAの診断基準を「①小麦製品の摂取後に、運動などの\*二次的要因により蕁麻疹などの即時型アレルギー症状を生じる(\*二次的要因には非ステロイド系抗炎症薬の服用やアルコール飲料の摂取などを含む) ②経口小麦負荷試験(小麦摂取+運動負荷、アスピリン+小麦摂取あるいはアスピリン+小麦摂取+運動負荷)で即時型アレルギー症状が誘発される。③血清中に小麦蛋白質( $\omega$ -5グリアジンを含む)特異的IgEが証明される。④小麦蛋白質のプリックテストが陽性を示す」とし、確定診断は「①と②を満たす。または①を複数回繰り返し、③または④、あるいは両者を満たす」とした。この診断基準の感度は80.0%であった。

(3) 小麦が原因となるFDEIA症例の中には、 $\omega$ -5グリアジン特異的IgE検査が陰性で、顔面浮腫を示し、イネ科花粉症を合併する第3の小麦アレルギーの存在が示唆された。

## 3. OASの実態調査と診断基準の作成

(1) 分担研究者および研究協力者の所属施設を受診した179症例(成人135例、小児43例、不明1例)を解析した。原因食品(計401食品)の内訳はリンゴ53件(13.2%)、モモ45件(11.2%)、キウイ41件(10.2%)、メロン28件(7.0%)、大豆21件(5.2%)、サクランボ15件(3.7%)、バナナ15件(3.7%)などであった。OASの原因食品を植物学的な分類(科)に基づいて分類すると、その内訳は、バ

ラ科152件(37.9%)、ウリ科48件(12.0%)、マタタビ科41件(10.2%)、マメ科(大豆、ピーナッツ)28件(7.0%)であった。

(2) OASの診断基準を「①特定の食物を摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示す。②①の食物によるプリックテストが陽性を示す。③血清中に①の食物特異的IgEが証明される」とし、基準を満たす条件を「①を必須として、②または③を満たす場合をOASと診断する」とした。この診断基準の感度は58.1%であった。ショック(11.7%)、眼症状(8.0%)、鼻症状(7.9%)であった。合併症の有病率は、花粉症(59.6%)、アトピー性皮膚炎(22.1%)、気管支喘息(13.5%)であった。

## 4. 抗原解析および診断法の開発

(1) ELISA法によるPeamacleinの特異的IgE抗体測定の結果、モモアレルギー30例中11例で陽性となり、本邦における新規モモアレルギーであると考えられた。また、Peamacleinは全身症状群の64.3%(9/14例)、口腔症状群の12.6%(2/16例)で陽性を示し、全身症状群とPeamaclein陽性の間には統計学的に有意な相関がみられた( $p<0.01$ )。

(2) エビFDEIA患者の原因抗原解析を行い、70kDa Muscle-specific protein 300(Nesprin-1)、および、40kDaのfructose 1,6-bisphosphate aldolaseを抗原候補として同定した。

(3) メタロチオネインは、ヒト好塩基球におけるIgE刺激依存性の活性化やメディエーター産生に必要な制御因子であることが判明した。さらに好塩基球においてメタロチオネインはCD203cの発現と高い相関性を示し、好塩基球活性化試験の新たな指標となりうる可能性が示唆された。

(4) OAS患者において、症状を呈した食物のプリックテストの陽性率は81.6%であった。特異的IgE抗体検査の陽性率は61.4%、免疫ブロット法、ELISA法はそれぞれ約半数で陽性を示した。

(5) 福井大学および関連病院を受診した10歳以上15歳未満の患者を対象に、OAS症状を記述式アンケートにて確認し、花粉抗原と相同性抗原を有する食物のアレルゲンコンポーネントIgEとの関係を検討した。有効回答を得た392例のうち、OASは男児

11.3%、女児 11.6%であった。花粉症と OAS の発症時期の検討では、OAS 先行が 42.2%、同時期発症が 15.6%、花粉症先行が 15.6%、花粉症なしが 15.6%であった。

#### 5. FDEIA および OAS の診療の手引きの作成

3 年間の調査結果に基づいて、加水分解コムギアレルギー、FDEIA、OAS の特殊型食物アレルギーの診療の手引きを作成した。その内容はパンフレット「特殊型食物アレルギーの診療の手引き 2015」にして日本アレルギー学会会員および日本皮膚科学会会員に配布した（資料参照）。

### D. 考察

日本アレルギー学会特別委員会との密接な連携による調査で、加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーの患者実態を明らかにすることができた。オンライン登録システムにおいて、2014 年 10 月時点で日本全国からの 2000 名を超える確定症例が把握された。本年度は、加水分解コムギアレルギー患者 350 名（オンライン登録患者の 17%に相当）の予後調査を実施し、石鹼使用中止後 5 年後の略治率は約 40%、略値期間の推定中央値は 5.3 年と推定された。このことは経皮感作による加水分解コムギアレルギーの場合、抗原を完全に排除すると比較的短期間で感作が低下することを示唆しており、通常型の成人小麦アレルギーが難治性であることと対照的である。一方、臓器症状をきたした重篤例では治癒しにくいことも判明した。これらの治癒遷延例に対しては、NPO 法人生活習慣病予防研究センターにて管理される医師主導臨床研究にて、抗 IgE 抗体療法の有用性の調査が行われており、その成果が期待される。

併せて本年度は、FDEIA および OAS の診断基準を作成した。FDEIA の診断基準については、原因として最多の小麦による FDEIA の診断基準とした。本研究班で集積した FDEIA 患者での感度は 80%であった。OAS の診断基準の感度は、本研究班で集積した患者では 58.1%であり、それほど高くなかった。OAS では抗原特異的 IgE 検査の陽性率がそれほど

高くないこと、またプリックテストには生の果物や野菜が必要なため実施率が低いことが感度の低い要因となっていると考えられる。今後 OAS や FDEIA の診断のための感度の高い検査法の開発が必要である。このため本研究では、患者血清を用いたアレルゲン解析を行い、新規モモアレルゲン peamaclain や新規エビアレルゲン 70 kDa Muscle-specific protein 300 (Nesprin-1) および 40 kDa の fructose 1,6-bisphosphate aldolase を同定した。こうした精製抗原をもちいた抗原特異的 IgE 検査は、粗抗原を使用した IgE 検査より感度、特異度も向上することが知られており、今後の臨床応用が期待される。さらに、新規診断法の開発として患者血清を用いた免疫ブロット法や好塩基球活性化試験の検定を行い、一定の有用性を示唆する成果を得ている。

本研究のもうひとつの重要な成果は、小麦による FDEIA の中にイネ科花粉症に合併する FDEIA 患者が含まれることが明らかになったことである。これらの患者は、小麦製品摂取後の運動負荷にて眼瞼の腫脹を来し、その後に全身の蕁麻疹を生じている。また、通常型の小麦 FDEIA では  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 検査が高率に陽性になるのに対してこれらの患者は陰性を示し、かつイネ科花粉に対する特異的 IgE が著明高値である。加水分解コムギ含有石鹼の使用歴はなく、加水分解コムギアレルギーではない。従来の FDEIA が腸管感作された病態、加水分解コムギアレルギーは経皮感作された病態と理解すると、これらの患者は経粘膜感作された病態と考えられ、第 3 の小麦アレルギーとも呼ぶべき病型である。その病態解明は今後の課題として残された。

本研究の最大の問題は、本研究の最終目標であった FDEIA および OAS の治療指針の策定がほとんど手つかずの状態となった点である。現時点では、原因食物の摂取禁止や運動等の 2 次的要因を避ける対症療法が行われており、根治療法は確立されていない。今後 FDEIA および OAS の根治を目指す新規治療法の開発が望まれる。また、発症予防として食物抗原による経腸管感作、経皮感作、経粘膜感作の予防法も確立する必要がある。

## E. 結論

加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーのアウトブレイク実態およびその予後を明らかにすることができた。また従来型の小麦 FDEIA および OAS の診断基準の作成を行い、その感度を検定した。今後は、治療指針の策定と精度の高い診断法の開発が課題である。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表 (森田栄伸)

1. Nilsson N, Sjölander S, Baar A, Berthold M, Pahr S, Vrtala S, Valenta R, Morita E, Hedlin G, Borres MP, Nilsson C. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol.* 26: 119-25, 2015.
2. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, Werich M, Darsow U, Matsuo H, Morita E, Ring J. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Sep 27. [Epub ahead of print]
3. Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano A, Kobayashi T, Aihara M, Hide M, Chinuki Y, Morita E, Teshima R, Matsunaga K. A new reliable method for detecting specific IgE antibodies in the patients with immediate type wheat allergy due to hydrolyzed wheat protein: correlation of its titer and clinical severity. *Allergol Int.* 63: 243-9, 2014.
4. Fukushima S, Morita E, Tanioka M, Miyachi Y, Murakami Y, Matsunaka H, Ihn H. Clinical evaluation of moisturizers with physiological analysis of stratum corneum TARC and TSLP. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 2014. (in press)

### (1) 論文発表 (足立厚子)

1. 福田佳奈子、足立厚子 : 蜂刺傷によりアナフィラキシーショックを起こした 7 例に対する急速免疫

療法. *日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会誌.* 2014;8:88-94.

2. 指宿千恵子、西岡美南、福田佳奈子、白井成抗、佐々木祥人、足立厚子、上田正登. ピロカルピン塩酸塩内服が有効であった特発性分節性無汗症の 1 例. *皮膚科の臨床.* 2014; 56(3):365-369.
3. 足立厚子. 吸血マダニによって感作された  $\alpha$ -gal が原因と推定される、獣肉アレルギー、カレイ魚卵アレルギーおよびセツキシマブアレルギーの最近の知見について. *加古川医師会報.* 2014;94:14-15.
4. 足立厚子. 金属除去食が著効を示した著明な過角化を伴った汗疱状湿疹. *皮膚病診療.* 2014;36(8):717-720.
5. 足立厚子、竹森千尋、指宿千恵子、佐々木よしひと、松尾正文、上田正 登、干谷奈穂. ナッツアレルギーの 7 例におけるマイクロレイ法を用いたアレルギーコンポーネントの検討. *臨床皮膚科.* 2014;68(10):762-769.
6. 足立厚子. 接触皮膚炎 接触皮膚炎診療の質を高めるために必要なこと—Q I を考える. *Visual Dermatology.* 2014;13:1172.
7. 足立厚子、指宿千恵子、福田佳奈子、佐々木祥人、三瀬美也子、森あゆみ、佐々木和実. 塩化ビニル手袋中 224-トリメチル 13 ペンタジオイソブチレートによるアレルギー性接触皮膚炎. *日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会誌.* 2014;56:1407-1407.
8. 足立厚子. 口腔アレルギー症候群. 食物アレルギーの現状とリスク低減化食品素材の開発. 2015;20-25.

### (2) 学会発表 (足立厚子)

1. 足立厚子: 金属接触アレルギーと全身型金属アレルギー. 第 113 回日本皮膚科学会総会. 京都. 2014 年 5 月 30 日-6 月 1 日.
2. 足立厚子、森山達哉: 成人における大豆アレルギー—追加報告 14 例のまとめ. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014 年 5 月 9 日~11 日.
3. 足立厚子: 金属アレルギーにおける食物の関与について. 第 44 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎

学会. 仙台. 2014年11月21日~23日.

4. 足立厚子: アトピー性皮膚炎における金属アレルギーの関与について. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 仙台. 2014年11月21日~23日.
5. 井上友介、足立厚子: 日本製携帯電話による接触皮膚炎. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 仙台. 2014年11月21日~23日.
6. 山本篤志、足立厚子: 葛根湯エキス製剤による薬疹 湯液の内服テストは陰性でエキス製剤の内服テストで陽性を示した1例. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 仙台. 2014年11月21日~23日.

(1) 論文発表 (堀川達弥)

1. 堀川達弥: Breast feeding anaphylaxis. 臨床アレルギー科, 2014;62:189-172.

(2) 学会発表 (堀川達弥)

1. 織田好子、一角直行、堀川達弥、猪又直子: ポリガンマグルタミン酸によるアナフィラキシーの1例. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会, 仙台, 2014年11月21日-23日.

(1) 論文発表 (伊藤浩明)

1. Tsuge I, Ito K, Kando N, Ohye T, Kondo Y, Nakjima Y, Inuo C, Kurahasi H, Urisu A. Acute eosinophilic pneumonia occurring in a dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficient patient. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49(3):E52-55.
2. Urisu A, Ebisawa M, Ito K, Aihara Y, Ito S, Mayumi M, Kohno Y, Kondo N. Japanese Guideline for Food Allergy 2014. *Allergol Int*. 2014;63(3):399-419.
3. Ebisawa M, Moverare R, Sato S, Borres MP, Ito K. The predictive relationship of peanut- and Ara h 2-specific serum IgE concentrations to peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol in Practice*. 2015; 3(1): 131-132.
4. 中田如音、佐々木溪円、松井照明、中川朋子、杉

浦至郎、漢人直之、伊藤浩明. 当科で処方したアドレナリン自己注射薬 (エピペン) の使用事例報告. *日本小児アレルギー学会誌*. 2014. 28(5):796-805.

(2) 学会発表 (伊藤浩明)

1. 伊藤浩明. 学校におけるアナフィラキシー対応: どのように啓発を進めるか?. 第117回日本小児科学会学術集会. 名古屋. 2014年4月11日~13日
2. Ito K. Diagnosis of food allergies based on oral food challenges and allergen components. *East Asia Allergy Symposium 2014*. 京都. 2014年5月11日
3. 松井照明、杉浦至郎、佐々木溪円、中川朋子、中田如音、漢人直之、伊藤浩明. 食物負荷試験陰性例における最終負荷量の自宅摂取での安全性について. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014年5月9日~11日.
4. 杉浦至郎、松井照明、佐々木溪円、中川朋子、中田如音、漢人直之、伊藤浩明. 小麦経口負荷試験の誘発リスクに影響する因子の検討. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014年5月9日~11日.
5. 中川朋子、佐々木溪円、松井照明、中田如音、杉浦至郎、漢人直之、伊藤浩明. 食物経口負荷試験後1g摂取開始指導の検討. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014年5月9日~11日.
6. 伊藤浩明、漢人直之、羽根田泰宏. 食物アレルギーで誘発される呼吸器症状に対するロイコトリエン受容体拮抗薬の抑制効果. 第24回国際喘息学会日本・北アジア部会. 名古屋. 2014年7月18日~19日.
7. Sugiura A, Matsui T, Sasaki K, Nakagawa T, Nakata J, Kando N, Ito K. Development of a prediction model of severe reaction in oral food challenge. *Food Allergy and Anaphylaxis Meeting 2014*. Dublin. 2014年10月9日~11日.
8. 杉浦至郎、酒井一徳、林直史、佐藤有沙、佐々木溪円、松井照明、中川朋子、漢人直之、伊藤浩明.